

UNIVERSITÉ DE GENÈVE
Centre de transfusion sanguine
(Directeur de thèse : Dr. Raymond MARTIN-DU-PAN)

FACULTÉ DE MÉDECINE
Dr. Roger FISCHER, chargé de cours

Le passage des anticorps à travers le placenta et leur transmission par le colostrum

THÈSE

présentée à la Faculté de médecine de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de Docteur en médecine

par

William KELLY

de

Chicago (Etats-Unis)

Thèse N° 2490

Editions Médecine et Hygiène
GENÈVE
1958



Digitized by the Internet Archive
in 2026

UNIVERSITÉ DE GENÈVE
Centre de transfusion sanguine

FACULTÉ DE MÉDECINE
Dr. Roger FISCHER, chargé de cours
(Directeur de thèse: Dr. Raymond MARTIN-DU-PAN)

Le passage des anticorps à travers le placenta et leur transmission par le colostrum

THÈSE

présentée à la Faculté de médecine de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de Docteur en médecine

par

William KELLY

de

Chicago (Etats-Unis)

Thèse N° 2490



Editions Médecine et Hygiène
GENÈVE
1958

A mes parents.

LA TRANSMISSION DES ANTICORPS DE LA MERE AU FOETUS

On sait depuis longtemps que les nourrissons âgés de moins de 6 mois sont immunisés contre des maladies telles que la rougeole, la varicelle et la rubéole.

Or ce sont précisément des infections qui confèrent une immunité définitive au sujet qui en a été atteint.

Comment se fait-il qu'un nouveau-né qui n'a jamais contracté les maladies en question soit immunisé contre elles?. Pourquoi cette immunité n'est-elle que passagère chez le nourrisson alors qu'elle est définitive chez l'adulte ? Voilà les questions que se posaient les auteurs au siècle dernier.

On se doutait bien que l'immunité était transmise par la mère à l'enfant mais c'est BURCKHARDT (7) qui en fit le premier la démonstration expérimentale: ayant vacciné des femmes enceintes contre la variole, il constata que les enfants issus de ces mères naissaient réfractaires à la maladie. Par contre les enfants dont la mère n'avait jamais été en contact avec la variole, pouvaient la contracter même à la naissance.

Que cette immunité n'est jamais héréditaire fut prouvé par les expériences d'EHRlich (12). Cet auteur constata que: "le père ne communique jamais l'immunité à ses descendants, la mère seule possède ces propriétés. L'immunité des nouveaux-nés n'a qu'une durée passagère et ne se transmet pas de génération en génération. Elle résulte uniquement de l'apport massif de la substance antitoxique contenue dans l'organisme maternel: de là sa disparition après l'élimination de cette substance".

Par la suite, une quantité de travaux parurent, cherchant à démontrer la durée et la valeur de l'immunité passive acquise à la naissance. Citons parmi les premiers travaux ceux de MOOSE et DAUNIC (37), SCHUMACHER (47), SCHOLZ (55) et STAUBLI (53) sur la transmission des agglutinines antityphiques; ceux de FISCHL et WUNDSCHIEIN (15), KAYSER (27), KUTTNER et RATNER (30), RATNER et coll. (48), VIGNES et coll. (53) sur la transmission des agglutinines antidiphthériques; ceux de NATTAN-LARIER, RAMON et GRASSET (41), TEN BROEK et BAUER (55) sur la transmission des agglutinines antitétaniques; celui de TOOMEY (58) sur le passage des anticorps anticolibacillaires; ceux de SUTCLIFF et FINLAND (54) sur la transmission des anticorps antipneumococciques; ceux de FOTHERGILL et WRIGHT (18), de WILLSON et WHEELER (64) sur la transmission des anticorps contre le streptocoque hémolytique et plus

récemment ceux de RICKARD et HORSFALL (51) sur la transmission des anticorps vis-à-vis du virus de la grippe.

Comment les anticorps arrivent-ils dans l'organisme foetal? Sont-ils transmis tels quels de la mère au foetus ou bien le foetus possède-t-il la capacité de former ces anticorps lui-même? On pourrait en effet penser que les antigènes transmis de la mère au foetus provoqueraient chez ce dernier la formation d'anticorps spécifiques.

Cela ne semble pas être le cas pour les raisons suivantes:

On trouve des anticorps chez le foetus dans des cas où l'activité des antigènes maternels peut être exclue; par exemple des anticorps Rhésus chez un foetus Rhésus + (47 bis); des anticorps antimorbilleux dans des cas où la mère n'a certainement pas été atteinte de rougeole pendant la grossesse (61).

Pour certains types d'anticorps il y a une relation étroite entre le taux de la mère et celui du nouveau-né (61). Après la naissance ce taux s'abaisse progressivement pendant les premiers mois jusqu'à disparaître complètement (16, 17, 35, 43). Si à ce moment le nourrisson entre en contact avec la rougeole par exemple, il présente tous les symptômes de la maladie contrairement à ce qu'on voit chez un sujet qui étant déjà entré en contact avec l'antigène présente une immunité active. Chez ce dernier on observerait un effet de "rappel" tel qu'on le constate chez tout sujet vacciné pour la deuxième fois et une protection totale contre une maladie comme la rougeole.

Force nous est d'admettre que ce sont bien les anticorps qui sont transmis de la mère à l'enfant et non des antigènes. Cette constatation a d'ailleurs été corroborée expérimentalement.

ASCOLI (2) a injecté des protéines étrangères à des femmes enceintes, ceci quelques heures avant la naissance seulement, pour éviter la formation d'une grande quantité d'anticorps chez la mère qui pourrait passer dans la circulation foetale.

Il ne trouva pas trace d'anticorps chez le foetus et en conclut que les antigènes n'avaient pas passé dans la circulation foetale.

MOURIQUAND, LEULIER et SEDALLIAN (38 bis) ont injecté de la toxine diphtérique à des cobayes. Tandis que les surrénales de la mère montraient des nécroses focales et des hémorragies, celles des foetus étaient indemnes ce qui prouve bien que la toxine diphtérique n'avait pas traversé le placenta.

Si l'on admet que les anticorps dont on constate la présence chez le nourrisson lui sont transmis par la mère, il n'y a que deux voies par lesquelles cette transmission peut se faire:

- 1.- Par le colostrum
- 2.- Par le placenta

Nous avons divisé la suite de notre travail en deux parties traitant des deux modes de transmission des anticorps.

Il semblerait plus logique de parler d'abord de la transmission diaplacentaire mais pour mieux suivre l'évolution des recherches nous avons préféré commencer par le colostrum.

Nous verrons comment l'idée de la transmission par le colostrum qui a retenu l'attention de nombreux auteurs a dû être progressivement abandonnée chez l'homme en faveur de la transmission diaplacentaire. Nous nous efforcerons ensuite de prouver que les γ -globulines, porteurs de ces anticorps dont la transmission diaplacentaire a été contestée par de nombreux auteurs, traversent bel et bien le placenta.

Transmission des anticorps par le colostrum

FAMULENER (14) a immunisé des chèvres portantes contre des cellules de mouton. Il a ensuite déterminé le taux d'hémolysines dans le sérum et le colostrum de la mère après la mise bas et dans le sérum du cabri avant et après l'ingestion de colostrum. Il constata que le colostrum était riche en anticorps qui n'apparaissaient dans le sang du cabri qu'après l'ingestion de ce colostrum. Il observa aussi que l'absorption des anticorps par la muqueuse intestinale ne se faisait que pendant quelques jours après la naissance et qu'il n'y avait aucune transmission d'hémolysines à travers le placenta.

Si l'immunisation de la chèvre ne se faisait qu'après la naissance du cabri, aucune transmission d'anticorps n'avait lieu malgré le taux élevé d'anticorps dans le lait de la chèvre.

REYMANN (50) a constaté les mêmes phénomènes dans le cas de la transmission des agglutinines vis-à-vis du colibacille.

LITTLE et OREN (33) ont observé que le sérum des veaux nés d'une vache qui avait été immunisée contre la brucella abortus par une infection naturelle, ne contenait pas d'anticorps vis-à-vis de ce bacille à la naissance. Cependant après ingestion de colostrum, ces

anticorps apparaissaient dans le sérum des veaux pour atteindre en peu de temps un titre encore plus élevé que celui observé chez la mère.

Ces observations furent confirmées par SMITH et LITTLE (49). Ces auteurs constatèrent que 80 % des veaux privés de colostrum à leur naissance succombaient dans les 11 jours à une septicémie généralisée au colibacille. Il suffisait de leur administrer une petite quantité de colostrum pour leur fournir une protection efficace. Ils ont noté que le sérum d'une vache immunisée contre la brucella abortus, ingéré par le veau, suffisait à le protéger contre ce germe.

Ces observations permettent d'affirmer:

- a) que le placenta de ces animaux est imperméable aux anticorps (puisqu'on ne trouve pas les anticorps en question chez le nouveau-né),
- b) que les anticorps sont transmis de la mère à ses petits par le colostrum, immédiatement après la naissance (puisque c'est seulement après ingestion de colostrum qu'on retrouve des anticorps dans le sérum des petits).

Notons en passant que les expériences rapportées ci-dessus ont été faites sur des animaux dont le placenta est du type syndesmochorial.

Chez le chien qui possède un placenta de type endothélochorial, on n'a pas observé de transmission diaplacentaire d'anticorps. Cependant chez les chiots nouveaux-nés, les anticorps du colostrum passent facilement dans la circulation pendant les premiers jours de la vie (4, 19).

Des observations similaires ont été faites par IKEDA (25) sur le cheval (placenta épithélochorial). Il n'a pas trouvé d'antitoxines diphtériques dans le sérum du poulain à la naissance malgré que la mère eut été immunisée pendant la gestation. Cependant ces anticorps apparurent vers le troisième jour après la naissance et prouvaient bien du colostrum dans lequel on avait pu les mettre en évidence.

Ces observations expérimentales et la mise en évidence d'anticorps dans le colostrum de la femme ont amené certains auteurs à conclure que le colostrum avait la même action protectrice pour le nourrisson humain. On ne pouvait cependant nier la présence d'anticorps dans le sérum du nouveau-né humain avant toute ingestion de colostrum. ROMER est allé jusqu'à avancer l'hypothèse que la transmission d'anticorps in utero était due à des lésions placentaires et qu'à l'état normal, le placenta est imperméable aux anticorps (52).

Cependant, BOURQUIN (15) a pu affirmer après de nombreux examens histologiques, qu'aucune modification pathologique n'était

responsable du passage d'anticorps à travers le placenta.

La preuve de l'absorption des anticorps dans le tube digestif du nouveau-né humain n'a pas été faite et on n'a pas pu constater d'augmentation du taux d'anticorps chez les nouveaux-nés après ingestion de colostrum (30). On n'a jamais observé non plus chez des enfants privés de colostrum des symptômes permettant de conclure que ce dernier leur est indispensable.

On sait que les anticorps sont principalement liés aux gamma-globulines (21). Or, MOORE, MARTIN-du-PAN et BUXTON (37 bis) ont démontré la forte teneur en gamma-globulines du sérum du nouveau-né avant toute ingestion de colostrum. Ce taux s'abaisse pendant les premiers mois de la vie et ne s'élève lentement qu'à partir du sixième mois pour atteindre des valeurs semblables à celles de l'adulte qu'à l'âge de quatre ans (62). On ne peut donc pas affirmer que le nourrisson les fabrique lui-même au début de sa vie ni que ces gamma-globulines lui sont transmises par le colostrum. Nous devons à l'amabilité du Docteur MARTIN-du-PAN de pouvoir rapporter ici une expérience démontrant que la gamma-globuline ingérée par le nouveau-né ou le nourrisson ne passe pas dans la circulation:

Quatre nourrissons âgés de 2 jours à 2 mois reçurent 40 mgr. de gamma-globuline diluée dans du sérum physiologique par voie buccale. Cette gamma globuline était marquée par 1 microcurie de I_{131} . La présence de I radioactif dans le sang et les selles dialysés fut déterminée au bout de 24 et 48 heures à l'aide d'un compteur Geiger:

Sujet	Poids	Age	I_{131} dans le sang (microcuries)		I_{131} dans les selles ap.24h. (microcuries)	I_{131} dans la thyroïde ap. 48h.(microc.)
			ap. 24h.	ap. 48h.		
J.B.	3000	2 js	0	0	0,2	0,5
B.P.	3060	7 js	0	0	0,2	0,25
S.D.	4090	15 js	0	0	0,18	0,25
D.G.	4670	2 ms	0	0	0,22	0,2

Comme on peut le constater d'après ce tableau, on ne trouve pas de I_{131} dans le sérum dialysé. La thyroïde contient en revanche une quantité appréciable de I radioactif.

Que ce I ne provient pas d'une libération dans le sang, fut prouvé par une expérience précédente:

Après des essais préliminaires sur l'animal, 160 mgr. de gamma globuline marquée au moyen de 12 microcuries de I_{131} furent administrés à un enfant par voie intraveineuse. La détermination de l'I radioactif au moyen du compteur de Geiger montra au bout de 6 heures une répartition homogène dans tout l'organisme, preuve que l'iode était bien fixé sur la gamma-globuline, car libre il aurait été capté par la thyroïde.

Par la suite une partie de l'iode marqué se sépare de la gamma-globuline. En effet 12 et 14 heures après l'injection, alors que dans tous les organes le taux de l'iode radioactif diminue légèrement, il s'élève considérablement dans la thyroïde. Cependant au bout de 17 jours on trouve encore de l'iode radioactif dans les tissus qui ne s'est donc pas séparé de la gamma-globuline. Cette expérience confirme celles de MYANT (39) et de LANG et coll. (31) qui injectèrent de la gamma-globuline marquée à des adultes et trouvèrent encore au bout de 20 jours de I_{131} fixé à la gamma-globuline dans le sang et dans les tissus.

L'absence totale de I radioactif dans le sang de nos sujets montre donc bien que ce n'est que l'iode libéré au niveau du tube digestif, qui passe dans la circulation d'où il est immédiatement capté par la thyroïde. La gamma-globuline, elle, ne traverse pas la muqueuse du tube digestif.

Transmission des anticorps par voie diaplascentaire

En 1895, FISCHL et WUNDSCHHEIM démontrèrent la présence d'antitoxine diphtérique dans le sang du cordon ombilical (12). Par la suite, de nombreux travaux furent entrepris pour démontrer la transmission diaplascentaire des anticorps antidiphtériques et antitétaniques de la mère au fœtus.

POLANO (1904) fut le premier à le prouver expérimentalement (47). Ayant injecté à des femmes sur le point d'accoucher de l'antitoxine diphtérique et tétanique, il retrouve ces antitoxines chez le nouveau-né à la même concentration que chez la mère. Un contrôle avant l'injection avait montré que les femmes en question ne possédaient pas ces antitoxines dans leur sang.

VON GROER et KASSOWITZ (22) ont montré que chez des femmes immunisées activement contre la diphtérie, on trouve dans la plupart des cas un titre en anticorps identique chez la mère et le nouveau-né.

Les premiers travaux furent complétés par ceux de KUTNER et RATNER (30), LIEBLING et coll. (34), VAHLQUIST et coll. (60, 60), BARR et coll. (5, 6) pour les anticorps antidiphtériques.

TEN BROEK et BAUER (55), puis NATTAN-LARRIER, RAMON et GRASSET (40) ont observé des résultats identiques concernant l'antitoxine tétanique.

Si les anticorps antidiphtériques et antitétaniques traversent bien le placenta de la femme et des mammifères dont le placenta est du type hémochorial (53, 11, 13, 41, 40), il n'en est pas ainsi chez les mammifères dont le placenta est d'une autre structure. Ainsi on n'a pas pu mettre en évidence le passage de ces anticorps chez le porc, le cheval, la vache, la chèvre et le chien (53, 11, 30, 25).

Les recherches sur la transmission diaplacentaire ne se sont pas limitées aux anticorps antidiphtériques et antitétaniques. KALTENBACH (28) a montré que des antitoxines streptococciques traversent le placenta humain mais pas celui du porc. TOOMEY, AUGUST et PLUMMER ont observé que le taux d'anticorps scarlatineux était le même chez la mère et le nouveau-né humains (46, 57).

Il n'y a pas de transmission diaplacentaire d'agglutinines antitypiques chez la vache (33), la chèvre (47) et le chat (60), mais bien chez le cobaye (32, 51, 52, 53, 26), le lapin (26, 23, 23bis, 49) et la souris (60, 49). Chez la femme les agglutinines du type "H" ne traversent pas le placenta (56, 56, 48) tandis que celles du type "O" le traversent (56, 48).

Mentionnons encore les travaux qui ont prouvé la transmission diaplacentaire chez la femme des anticorps contre la rougeole (24), la poliomyélite (3, 59), la coqueluche (9, 35), la grippe (38) et la toxoplasmose (20).

D'après ce qui précède on constate que la perméabilité placentaire varie selon l'animal (ou plutôt le type de placenta) et selon les anticorps. Quels sont donc les facteurs qui conditionnent la perméabilité placentaire aux anticorps ? RATNER et coll. (48) étaient d'avis que la perméabilité était fonction de la structure placentaire.

GROSSER (22bis), se basant sur des examens histologiques systématiques avait en effet établi 4 types de placenta :

1. Placenta épithélo-chorial (ex. cheval, vache, chèvre)
2. Placenta syndesmochorial (ex. mouton, chevreuil)
3. Placenta endothélochorial (carnivores)
4. Placenta hémochorial (rongeurs, insectivores, singe, homme).

Dans cette classification, le nombre de couches de tissus séparant la circulation maternelle de la circulation foetale diminue du groupe 1 au groupe 4. Dans le dernier groupe le chorion est en contact immédiat avec le sang maternel. On pourrait donc penser que la perméabilité du placenta du type 4 est plus grande que celle des autres types et qu'elle est identique chez les espèces dont le placenta est du même type.

De nombreuses recherches ont été orientées dans ce sens et ont en effet confirmé cette hypothèse dans ses grandes lignes (23, 30, 48). Elles ont en outre permis de mettre en évidence que l'importance de la transmission des anticorps par le colostrum augmentait avec le nombre de couches tissulaires séparant la circulation foetale et maternelle tandis qu'il en est exactement le contraire en ce qui concerne la transmission diaplacentaire. Ainsi chez la truie où 5 couches de tissu séparent la circulation foetale de la maternelle, la transmission par le colostrum est très importante, tandis que la transmission par le placenta est nulle. Chez la femme, par contre, où les circulations foetale et maternelle ne sont séparées que par une couche de tissu, la transmission par le colostrum est presque nulle et les anticorps traversent le placenta (Voir le tableau dans le travail de MASON et Coll.)(36).

Il n'en est cependant pas toujours ainsi car il a été constaté que des placentas de même type peuvent avoir une perméabilité différente vis-à-vis de certains anticorps:

COHEN et coll. (8bis) ont injecté à une guenon portant un sérum humain contenant des anticorps contre les pois, le seigle et le froment. Ils ont constaté que non seulement la guenon mais aussi les petits étaient ainsi sensibilisés passivement et en ont conclu que les anticorps en question traversant le placenta du type hémochorial de la guenon pouvaient aussi traverser le placenta humain qui est du même type.

Cependant, ni BELL et ERIKSON (6bis), ni ZOHN (67) n'ont pu obtenir les mêmes résultats chez l'homme; ces anticorps même s'ils se trouvaient à de fortes concentrations dans le sérum de la mère n'ont pas pu être mis en évidence chez le nouveau-né.

On a aussi observé des différences de perméabilité placentaire entre l'homme et le cobaye qui ont pourtant un placenta de même type (36).

Ainsi, l'affirmation selon laquelle les placentas de même type présentent la même perméabilité, est sujette à caution et la clef du problème doit être cherchée ailleurs.

D'après certains auteurs le placenta serait perméable

aux petites molécules et imperméables aux grosses. Il apparaît, en effet, d'après les tables de KEHRER (29) que le taux de diffusion diaplacentaire est proportionnel au poids moléculaire des substances diffusibles.

ANSELMINO (1), injectant à des lapines portantes des substances à poids moléculaire de plus en plus élevé, trouva que celles qui excédaient 350 ne passaient pas dans la circulation foetale. NEEDHAM (42) démontra que le placenta des mammifères est imperméable aux protéines; PFAUNDLER (42) est d'avis que les placentas de toutes les espèces sont imperméables aux protéines à moins qu'ils soient endommagés par processus pathologiques ou par des protéines hétérogènes. Nous avons vu que cette manière de voir est loin d'être universellement partagée et nous avons démontré, en collaboration avec le Docteur MARTIN-du-PAN que la gamma-globuline, qui est cependant une protéine à poids moléculaire élevé franchit la barrière placentaire:

Cinq femmes enceintes reçurent par voie intraveineuse quelques heures avant l'accouchement 320 mgr. de gamma-globuline marquée au moyen de 75 à 220 microcuries I_{131} ; la teneur en I_{131} fixée à la gamma-globuline fut déterminée après l'accouchement dans le sang de la mère et dans le sang du cordon. Deux heures après l'injection on constata déjà la présence de la gamma-globuline marquée chez un nouveau-né. Le sang d'un autre bébé, né onze heures après l'injection, présentait un taux en gamma-globuline marquée qui atteignait 30 % de celui de la mère.

C o n c l u s i o n s

Chez nombre d'animaux, les ruminants surtout, le colostrum est le seul moyen par lequel les anticorps peuvent être transmis de la mère aux petits puisqu'ils ne franchissent pas la barrière placentaire.

Chez d'autres espèces, le colostrum ne joue pas un rôle important dans la transmission de l'immunité passive de la mère aux petits et les anticorps sont surtout transmis par voie diaplacentaire.

Chez l'homme, le colostrum ne contient que peu ou pas d'anticorps et ne semble jouer aucun rôle dans leur transmission. Des expériences ont d'ailleurs démontré de façon définitive que la gamma-globuline, porteuse d'anticorps ne traverse pas la muqueuse du tube digestif chez le nouveau-né; par contre elle traverse facilement le placenta.

Les résultats de nombreux travaux semblent indiquer que le nombre de couches de tissu séparant les circulations foetale et maternelle joue un rôle déterminant dans la perméabilité placentaire aux anticorps. Cependant, on observe des différences de perméabilité même quand il s'agit de placentas de même type.

De plus on a constaté (25bis) la présence de gamma-globulines à l'intérieur des cellules de beaucoup d'organes. Si la cellule est perméable aux gamma-globulines on n'a aucune raison de penser que ces dernières ne puissent pas passer d'une cellule à l'autre, par l'intermédiaire du liquide interstitiel. Si les gamma-globulines peuvent passer d'une cellule à l'autre, le nombre de couches de tissu à traverser n'a pas l'importance qu'on a bien voulu lui attribuer et les facteurs ayant une influence sur la perméabilité placentaire aux anticorps restent encore à déterminer.

B i b l i o g r a p h i e

- 1.- ANSELMINO J.F. - Ueber die Permeabilität der Placenta.
Arch. f. Gynäk. 137, 724, 1929.
- 2.- ASCOLI A. - Passiert Eiweiss die placentare Scheidewand ?
Ztschr. f. Physiol. Chemie, 36, 498, 1902.
- 3.- AYCOCK W.L. et KRAMER S.D. - Immunity to poliomyelitis in mothers
and newborn as shown by neutralization tests.
Exper. Med. 52, 457, 1930.
- 4.- BARDELLI P.C. - Ann. d'ig. 40, 675, 1930.
- 5.- BARR M., GLENNY A.T. et R ANDALL K.J. - Concentration of diphteria
antitoxin in cord blood an rate of loss in babies.
Lancet 2, 324, 1949.
- 6.- BARR M., GLENNY A.T. et PARISH H.J. - Diphteria antitoxin in cord
blood.
Lancet, 1, 713, 1951.
- 6bis - BELL S.D. et ERIKSON Z. - J. Immunol. 20, 447, 1931.
- 7.- BURCKHARDT - Dtsch. Arch. Klin. Med. 24, 506, 1879.
- 8.- CHARRIN A.- Arch. de Physiol. et de Pathol. gén., série 5.
10, 703, 1898.
- 8bis.- COHEN M.B., COHEN S. et HAWOER K. - Proc. Soc. exp. Biol. a Med.
41, 477, 1939.
- 9.- COHEN P. et SCADRON S.J. - Placental transmission of protective
antibodies against whooping cough by inoculation of
the pregnant mother. J.A.M.A. 121, 656, 1943.
- 10.- DOERR R. - Zur Permeabilität der Placenta.
Schweiz. Med. Wschr. 71, 125, 1941.
- 11.- DZIERGOWSKI S.K. - De la transmission de l'immunité artificielle
vis-à-vis de la diphtérie des parents aux enfants.
Arch. d. sc. biol. 8, 211, 1901.
- 12.- EHRLICH - Ztschr. f. Hyg., B XII, 1892.
- 13.- EHRLICH P. et HUBENER W. - Ueber die Vererbung der Immunität bei
Tetanus. Ztschr. f. Hyg. u. Infektionskr. 18, 51,
1884.

- 14.- FAMULENER L.W. - On the transmission of immunity from mother to offspring. J. Inf. Dis. 10, 332, 1912.
- 15.- FISCHL et WUNDSCHHEIM - Ztschr. f. Heilk. 16, 429, 1895.
- 16.- FRIEDBERGER E. et FURSTENHEIM A. - Z. f. Immunitätsforsch. 64, 294, 1929.
- 17.- FRIEDBERGER E. et BOCK F. - Klin. Wschr. 8, 1858, 1929.
- 18.- FOTHERGILL L. et WRIGHT J. - J. of. Immunol. 24, 273, 1933.
- 19.- GANGHOFER et LANGER - Münch. Med. Wschr. 51, 1497, 1904.
- 20.- GARD S.- The laboratory diagnosis and epidemiology of toxoplasmosis. Nord. Medic. 45, 352, 1951.
- 21.- GRABAR P.- Les globulines du sérum sanguin. Ed. Masson, Paris 1947.
- 22.- GROER von et KASSOWITZ. - Ztsch. f. Immunität und exper. Therap. 23, 108, 1914.
- 22bis.- GROSSER O. - Eihäute und Placenta. Braumüller, Vienne et Leipzig, 1909.
- 23.- GUYER M.F. et SMITH E.A. - Experiments in production of typhoid agglutinins in successive generations of rabbits. J. Inf. Dis. 33, 498, 1923.
- 23bis - Permeability of the rabbit placenta to precipitins and to typhoid agglutinins. Ibid. 35, 567, 1924.
- 24.- HERMANN C.- The relative immunity of infants under five months of age to infection with measles. Pediat. 40, 678, 1923.
- 25.- IKEDA T.- How the antitoxic immunity is transmitted into the system of the new born child through lactation. Scient. rep. from Gov. Inst. for Infect. Dis. Tokyo, 3, 29, 1924.
- 25bis.- JANEWAY Ch.A. et GITLIN D. - The gamma globulins. Advances in Pediatrics, Vol. IX, p. 84. The year book publishers. Chicago 1956.
- 26.- JUREWITSCH W. - Ueber den vererbten und intrauterine Uebergang der agglutinierenden Eigenschaften des Blutes und die Bildung der Agglutinine im Körper der Embryonen. Centralbl. f. Bakt. 33, 76, 1903.

- 27.- KAYSER H. - Diphterieantitoxinebestimmungen bei Mutter und Neugeborenen. Ztschr. f. klin. Med. 56, 17, 1905.
- 28.- KALTENBACH R. - Ist Erysipel intruterin übertragbar ? Centralbl. f. Gynäk., 44, 689, 1884.
- 29.- KEHRER E. - Der placentäre Stoffaustausch in seiner physiologischen und pathologischen Bedeutung. Würzburger Abhandl. a. d. Geb. d. prakt. Med. 7, 17, 1907.
- 30.- KUTTNER A. et RATNER B. - The importance of colostrum to the newborn infant. Am. J. Dis. Child. 25, 413, 1923.
- 31.- LANG N., SCHETTLER G. et WILDHACK R. - Ueber einen Fall von Agammaglobulinämie und das Verhalten parenteral Zugeführten radioaktiv amrkiierten Gammaglobulins im Serum. Klin. Wschr. 32, 856, 1954.
- 32.- LEARMONTH J.R. - On the inheritance of acquired antibodies. J. Hyg. 22, 100, 1923.
- 33.- LITTLE R.B. et ORCUTT M.L. - The transmission of agglutinins of bacillus abortus from cow to calf in the colostrum. J. Exper. Med. 35, 161, 1922.
- 34.- LIEBLING J., YOUNG G.P. et SCHMITZ H.E. - Occurrence of diphtheria antitoxin in human pregnant mother, new-born infant and placenta. Am. J. Obst. Gyn. 41, 641, 1941.
- 35.- MARTIN-du-PAN R. - Contribution à l'étude des relations entre l'âge et l'immunité pendant la jeunesse. Ed. S. Karger, Bâle, 1952.
- 36.- MASON J.H., DALLING T. et GORDON W.S. - Transmission of maternal immunity. J. Path. Bact. 33, 783, 1930.
- 37.- MOOSE et DAUNIC - Comptes rend. Soc. de Biol. 49, 238, 1897.
- 37bis.- MOORE O., MARTIN-du-PAN R. et BUXTON C. - Am. J. Obst. a Gyn. 57, 312, 1949.
- 38.- MALMNAS C., LOFGREN S. et ADAMSON C.A. - Om övergang av antikroppar från modern till postret och det nyfödda barnet. Sv. Lak. Tidn. 48, 1737, 1951.
- 38bis.- MOURIQUAND G.H., LEULIER A. et SEDALLIAN P. - Sur l'arrêt de l'intoxication diphtérique par le placenta. C.R. Acad. d. sc. 190, 454, 1930.

- 39.- MYANT N.B. - Observation on the metabolism of human gammaglobulin labelled by radioactive iodine.
Clin. Sci. 11, 191, 1952.
- 40.- NATTAN-LARIER L., RAMON G. et GRASSET E. - De l'immunité antitétanique chez le nouveau-né.
C.R. Acad. de Sc. 183, 458, 1926.
- 41.- NATTAN-LARIER, L., RAMON G. et GRASSET E. - Ann. de l'Inst. Past. 41, 848, 1927.
- 42.- NEEDHAM J. - Chemical Embryology. Cambridge University press. 3, Section 21, 1931.
- 43.- NEIL et coll. - J. Immunol. 22, 117, 1932.
- 44.- PERLA et ARMORSTON - Natural resistance and clinical medicine, p. 228. Ed. Little. Brown and Company, Boston 1941.
- 45.- PFAUNDLER J.- Die Antikörperübertragung von Mutter auf Kind. Arch. f. Kinderheilk. 47, 260, 1907.
- 46.- PLUMMER H. - Studies in scarlet fever immunity. J. Immunol. 35, 235, 1938.
- 47.- POLANO - Ztschr. f. Geburtsh. und Gynäk. 53, 456, 1904.
- 47bis.- POTTER E. - Rh. Its relation to congenital hemolytic disease and to intragroup transfusion reaction. The year book publishers. Chicago 1947.
- 48.- RATNER B., JACKSON H. et GRUEHL H. - J. of Immunol., 14, 249, 1927.
- 49.- REMLINGER P. - Contribution expérimentale à l'étude de la transmission héréditaire de l'immunité contre le bacille d'Eberth et du pouvoir agglutinant. Ann. Inst. Pasteur, 13, 129, 1899.
- 50.- REYMANN G.C. - Sur la transmission de la mère aux petits des anticorps normaux. C.R. Soc. de Biol., 83, 1167, 1920.
- 51.- RICKARD E. et HORSFALL F. - J. Immunol. 42, 267, 1941.
- 52.- ROMER P.H. - Untersuchungen über die intrauterine und extrauterine Antitoxinübertragung von der Mutter auf ihre Descendenten. Berl. Klin. Wschr. 38, 1150, 1901.
- 53.- ROMER P.H. - Weitere Studien zur Frage der intrauterinen und extrauterinen Antitoxinübertragung von der Mutter auf ihre Nachkommen. Beitr. zur exper. Therap. 2, 18, 1905.

- 54.- SABIN A.B. et FELDMAN H.A. - Persistence of antibodies in congenital toxoplasmosis. *Pediat.* 4, 660, 1949.
- 55.- SCHOLZ - Hygienische Rundschau, 8, 417, 1898.
- 56.- SCHUBERT J. et GRUNBERG A. - Zur Frage der Uebertragung von Immunkörpern von der Mutter auf das Kind. *Schweiz. Med. Wschr.* 42, 1007, 1949.
- 57.- SCHUMACHER H. - Beiträge zur Frage des Ueberganges der im Serum gesunder und typhuskranker Wöchnerinnen enthaltenen Agglutinine auf den kindlichen Organismus. *Ztsch. f. Hyg. und Infektionskr.* 37, 323, 1901.
- 58.- SHERMAN W.B., HAMPTON S.F. et COOKE R.A. - Placental transmission of antibodies in skin sensitive type of human allergy. *J. Exper. Med.* 72, 611, 1940.
- 59.- SMITH L.T. et LITTLE R.B. - The significance of colostrum to the new-born calf. *J. Exper. Med.* 36, 181, 1922.
- 60.- SMITH T. et LITTLE R.B. - Cow serum as a substitute for colostrum in new-born calves. *J. Exper. Med.* 36, 453, 1922.
- 61.- STAUBLI C. - Experimentelle Untersuchungen über Ausscheidung der Typhusagglutinine. *Centralbl. f. Bakt.* 33, 375, 1903.
- 62.- STAUBLI C. - Zur Frage des Ueberganges der Typhusagglutinine von der Mutter auf den Fötus. Experimentelle Untersuchungen an Meerschweinchen. *Centralbl. f. Bakt.* 33, 458, 1903.
- 63.- STAUBLI C. - Ueber die Bildung der Typhusagglutinine und deren Uebergang von der Mutter auf die Descendenten. Experimentelle Untersuchungen an Meerschweinchen. *Centralbl. f. Bakt.* 36, 441, 1904.
- 64.- SUTCLIFF W. et FINLAND M. - *J. Exp. Med.* 55, 837, 1932.
- 65.- TEN BROEK C. et BAUER J.H. - The transmission of tetanus antitoxine through the placenta. *Proc. Soc. Exper. Biol. and Med.* 20, 399, 1923.
- 66.- TIMMERMANN W.A. - Zur Frage der Übertragung des Typhus "H" und "O" Agglutinin von Mutter auf Kind. *Ztschr. f. Immunitätsforsch. und exper. Therap.* 70, 388, 1931.
- 67.- TOOMEY J.A. et AUGUST M.H. - Studies in scarlet fever; blanching with placental serum. *Am. J. Dis. Child.* 38, 953, 1923.

- 68.- TOOMEY J. - Amer. J. Dis. of Child. 47, 521, 1934.
- 69.- TURNER T.B., YOUNG L.E. et MAXWELL S.E. - The mouse-adapted Lausing strain of poliomyelitis virus.
Am. J. Hyg., 42, 119, 1945.
- 70.- VAHLQUIST B., MURRAY U. et PERSSON N.G. - Studies on diphtheria.
Acta Pediat. 35, 130, 1948.
- 71.- VAHLQUIST B.- Placental transfer of antibodies in human beings.
Etudes néonatales, 1, 31, 1952.
- 72.- WELLS H.G. et OSBORNE T.B. - Anaphylaxis reactions with purified proteins from milk. J. Inf. Dis, 29, 200, 1921.
- 73.- VIGNES A., RICHON R. et RAMON P. - Rev. d'Immunol. 12, 1, 1948.
- 74.- WILLSON M.G. et WHEELER G.W. - Proc. Soc. Exp. Biol. and Med. 31, 1001, 1934.
- 75.- WONG D.H. et WONG A.I. - The significance of dysentery agglutinins in colostrum and milk.
Nat. H.J. China, 16, 673, 1930.
- 76.- ZAUGERLE M. - Agglutinierende Fähigkeit des Blutes bei einem gesunden Kind einer typhuskranken Mutter.
Münch. Med. Wchnschr. 47, 890, 1900.
- 77.- ZOHN B. - Amer. J. Dis. Child. 57, 1067, 1939.
-

